

revisiones en

# CÁNCER

**Tratamiento de la enfermedad  
recurrente irresecable o  
metastásica**

**Treatment of recurrent and/or  
metastatic disease**

10.20960/revcancer.00067

03/21/2024

## **Tratamiento de la enfermedad recurrente irresecable o metastásica**

### ***Treatment of recurrent and/or metastatic disease***

María Plana Serrahima, Ricard Mesía

Servicio de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia (ICO).  
Badalona, Barcelona

Correspondencia: María Plana Serrahima. Servicio de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia (ICO). Carretera de Can Ruti, 21A. 08916 Badalona, Barcelona  
e-mail: mplana@iconcologia.net

*Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.*

*Inteligencia artificial: se ha utilizado IA (ChatGPT) para ayudar en la traducción de alguna parte del texto.*

*Artificial intelligence: AI (ChatGPT) has been used to assist in the translation of some part of the text.*

### **RESUMEN**

A pesar de someterse a un tratamiento local radical, alrededor de un 50 % de los pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) recurre. Un 10 % de los casos debuta con enfermedad metastásica o no tributaria de tratamiento local. El CECC recurrente o metastásico (R/M) plantea un reto a los médicos debido a su pronóstico desfavorable, a pesar de los tratamientos existentes. En el manejo del CECC R/M es necesario un enfoque multidisciplinario que incluya distintos especialistas y equipos de apoyo. Para aquellos pacientes para los que se descarte un tratamiento de rescate, deberá considerarse el tratamiento sistémico. En este capítulo se describe el

manejo multidisciplinar de estos pacientes y las distintas opciones de tratamiento y sus indicaciones.

**Palabras clave:** Carcinoma escamoso de cabeza y cuello. Recurrente/metastásico. Manejo multidisciplinario. Inmunoterapia. Quimioterapia.

## **ABSTRACT**

Despite undergoing radical local treatment, around 50 % of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) experience recurrence. Moreover, 10 % of cases present with metastatic disease or locally advanced diseases that are not amenable to local treatment. Recurrent or metastatic SCCHN (R/M SCCHN) poses a challenge for physicians due to its unfavorable prognosis despite available treatments. Managing R/M SCCHN requires a multidisciplinary approach involving different specialists and support teams. For those patients ruled out for salvage treatment, systemic treatment should be considered. This chapter describes the multidisciplinary management of these patients, as well as the various treatment options and their indications.

**Keywords:** Squamous cell carcinoma of the head and neck. Recurrent/metastatic. Multidisciplinary team management. Immunotherapy. Chemotherapy.

## **INTRODUCCIÓN**

El carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CECC) suele debutar de forma localizada o localmente avanzada; en estos casos, el tratamiento inicial con cirugía, radioterapia o diversas modalidades de tratamientos combinados tiene una intención curativa.

Sin embargo, el 10 % de los pacientes con neoplasias de cabeza y cuello se diagnostica con enfermedad metastásica al debut. Además, casi un 50 % de los pacientes tratados con intención radical por

enfermedad locorregional desarrolla recurrencias, de las que solo entre el 15 y el 30 % son aptas para recibir tratamiento de rescate con intención radical (1).

La enfermedad recurrente/metastásica (R/M) plantea un desafío complejo para los médicos. A pesar de los avances en las modalidades de tratamiento, el pronóstico sigue siendo desfavorable, con una supervivencia media de aproximadamente 12 meses. El manejo de estos casos requiere un enfoque integral y multidisciplinario, preferiblemente en centros de referencia, para mejorar los resultados y aumentar las tasas de supervivencia de los pacientes (2).

La estrategia óptima de tratamiento debe discutirse en un equipo multidisciplinario (Tabla I) que incluya no solo las disciplinas principales de diagnóstico y tratamiento (cirugía, oncología radioterápica y oncología médica), sino también las disciplinas involucradas en el diagnóstico (radiología, medicina nuclear y anatomía patológica) y el apoyo al tratamiento (por ejemplo, nutrición, enfermería especializada y psicooncología) (3).

Teniendo en cuenta que el tratamiento sistémico en enfermedad R/M tiene una intención paliativa, cuando un paciente presenta una recidiva local, ganglionar o ambas, la primera opción terapéutica es la cirugía de rescate en aquellos casos en los que, después de la valoración por parte del comité multidisciplinario, se considere posible. Por otro lado, en recidivas locales y de pequeño volumen puede valorarse la administración de reirradiación, siempre que así lo considere el comité multidisciplinario.

En aquellos casos en los que el rescate quirúrgico o la reirradiación no son posibles, o en pacientes con enfermedad metastásica de inicio, el tratamiento indicado es el tratamiento sistémico farmacológico, siempre que el estado general y la situación global del paciente lo permitan.

**Tabla 1.** Equipo multidisciplinar implicado en el tratamiento de los pacientes con CECC R/M

<b>Servicios de diagnóstico y tratamiento</b>	<b>Equipos de apoyo</b>
Anatomía patológica	Cuidados paliativos
Cirugía maxilofacial	Oncogeriatría
Cirugía plástica	Enfermería especializada
Medicina nuclear	Nutrición
Oncología médica	Psicooncología
Oncología radioterápica	Trabajo social
Otorrinolaringología	
Radiología	

## **BIOMARCADORES DE INTERÉS EN ENFERMEDAD RECURRENTE/METASTÁSICA**

### ***Programmed cell death ligand-1 (PD-L1)***

Por todos es sabido que la naturaleza agresiva de los tumores sólidos puede atribuirse en parte a su capacidad para evadir la respuesta inmunológica. Un mecanismo utilizado para lograr esto es a través de la expresión de la molécula de muerte celular programada 1 (PD-L1, por sus siglas en inglés) en las células tumorales, que interactúa con su receptor (PD-1) en las células T específicas de tumor y limita su actividad antitumoral (4). Con la llegada de los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI, por sus siglas en inglés) al tratamiento del cáncer, biomarcadores como el PD-L1 están cobrando importancia en la selección de opciones de tratamiento.

La expresión de PD-L1, evaluada a través de inmunohistoquímica, se asocia con la respuesta clínica a los ICI en diversos tipos de tumores, incluyendo el CECC. La positividad de PD-L1 se determina mediante el *combined positive score* (CPS), que se define como el número de células tumorales, linfocitos y macrófagos que expresan PD-L1 dividido por el total de células tumorales y multiplicado por 100, o el

*tumor proportion score* (TPS), que se define como el porcentaje de células tumorales que expresan PD-L1, utilizando diversos puntos de corte.

Un metaanálisis de 11 ensayos clínicos relevantes (5) indicó que aquellos CECC positivos para PD-L1 tratados con ICI tenían una mejor supervivencia global (SG) a los 6 y a los 12 meses en comparación con los tumores que no expresaban PD-L1, sin importar si la determinación era por CPS o TPS ni los puntos de corte numéricos utilizados para definir la positividad de PD-L1. No obstante, el CPS ha demostrado ser más sensible para puntos de corte más bajos y, por tanto, se prefiere su uso para lograr una máxima sensibilidad (6).

En conclusión, la determinación de la expresión de PD-L1 debe realizarse en pacientes con CECC recurrente o metastásico. Un CPS  $\geq 1$  se interpreta como positivo y se correlaciona con un beneficio con el tratamiento con inhibidores de PD-(L)1.

### **Carga mutacional tumoral**

La carga mutacional tumoral (TMB, por sus siglas en inglés) se define como el número de mutaciones somáticas detectadas por Megabase de ADN tumoral (número de mutaciones/Mb), y se ha demostrado que se correlaciona con la respuesta clínica a los ICI en varios tipos de tumores, incluido el CECC. Aunque no se han realizado ensayos clínicos aleatorizados específicos para población con CECC, algunos estudios con análisis de biomarcadores han demostrado mayor beneficio, en términos de respuesta y supervivencia, con el tratamiento con inhibidores de PD-(L)1 para aquellos pacientes con un TMB alto (definido como  $\geq 10$  MB) (7,8). Por esta razón algunas guías recomiendan la determinación del TMB para aquellos pacientes para los que la determinación del CPS no esté disponible (9).

### **Virus del papiloma humano**

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) representa aproximadamente el 30 % de los carcinomas escamosos de orofaringe (COF), aunque esta proporción muestra una variabilidad

significativa según la ubicación geográfica. En nuestra región, se estima que alrededor del 10 % de los COF son atribuibles al VPH, con una tendencia creciente, especialmente marcada en los últimos años (10,11).

Las guías internacionales de las sociedades europeas y americanas recomiendan la determinación del VPH en los pacientes con nuevo diagnóstico de COF y en los pacientes con carcinoma escamoso cervical sin tumor primario conocido (3,12).

Existen distintas técnicas para la determinación del VPH. La técnica con mayor sensibilidad y especificidad, y que aún hoy en día se considera el tratamiento estándar, consiste en la detección de la expresión de las proteínas E6 y E7 del VPH mediante la detección del ARN mensajero en la muestra tumoral (13). Esta técnica es costosa y difícil de implementar en la práctica clínica habitual. En su lugar, la determinación inmunohistoquímica de la proteína p16INK4a es un biomarcador subrogado de la presencia del VPH en el tumor, que se caracteriza por una elevada sensibilidad y una buena correlación con el tratamiento estándar (14). Sin embargo, se estima que hasta un 11 % de los cánceres de orofaringe con positividad de p16 no están realmente relacionados con el VPH (falsos positivos), por lo que se recomienda la confirmación diagnóstica mediante un segundo biomarcador (detección del VPH mediante PCR o ISH) en los COF con tinción positiva de p16.

Los carcinomas escamosos de orofaringe relacionados con el virus del papiloma humano (COF-VPH) constituyen una entidad tumoral clínicamente, molecular y pronósticamente distinta en comparación con los COF-VPH no relacionados. Diversos estudios han evidenciado que estos tumores exhiben una respuesta al tratamiento más favorable y una mayor tasa de supervivencia en comparación con los tumores no relacionados con el VPH (15). Sin embargo, aproximadamente el 20 % de los casos de COF-VPH experimentan recurrencia tras un tratamiento con intención radical.

El impacto pronóstico del estado del VPH en el COF no se limita únicamente a la enfermedad local o locorregional, susceptible de tratamiento curativo, sino que también ejerce una influencia positiva en la enfermedad recurrente o metastásica. Aunque existen pocos datos sobre el tratamiento de pacientes con COF-VPH en etapas recurrentes o metastásicas, análisis de subgrupos en ensayos clínicos prospectivos sugieren una mayor supervivencia global en aquellos con COF-VPH respecto a los tumores no relacionados con el VPH. En lo que respecta a los ensayos de fase III aleatorizados que respaldaron la aprobación de tratamientos de primera y de segunda línea para el carcinoma escamoso de cabeza y cuello, los análisis de subgrupos según el estado del VPH (en particular, en la orofaringe) han arrojado resultados dispares en términos de eficacia en supervivencia global y libre de progresión (16-19).

La relación entre el VPH y la respuesta a los ICI aún no está completamente establecida, aunque un análisis conjunto de seis ensayos clínicos recientes no demostró una conexión entre la positividad de VPH (P16) y la expresión de PD-L1 (20).

Aunque actualmente el manejo de pacientes con COF R/M no varía según el estado del VPH, se recomienda individualizar el tratamiento y considerar la participación en ensayos clínicos específicos para esta población, siempre que estén disponibles.

### **TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DEL CECC R/M**

Para aquellos pacientes con enfermedad R/M que no son tributarios de un rescate quirúrgico o de reirradiación, está indicado el tratamiento sistémico. Este deberá elegirse teniendo en cuenta el estado general del paciente (habitualmente medido mediante el *performance status* [PS]), las comorbilidades, el volumen de enfermedad y los tratamientos recibidos previamente. Como hemos explicado, la expresión de PD-L1 también influirá en la elección del tratamiento (Fig. 1).



El tratamiento de primera línea ha cambiado recientemente con la llegada de los ICI a raíz de los resultados del estudio de fase III KEYNOTE-048 (18). La EMA aprobó pembrolizumab (un anti-PD1) en monoterapia y en combinación con quimioterapia para pacientes que presentan un CPS  $\geq 1$ . El estudio KN-048 estaba compuesto por 3 brazos: quimioterapia basada en platino (cisplatino o carboplatino), fluorouracilo (5-FU) y cetuximab (esquema EXTREME), el mismo doblete de quimioterapia sin cetuximab, añadiendo pembrolizumab (QT-pembro) y un tercer brazo de pembrolizumab en monoterapia.

Los resultados demostraron que QT-pembrolizumab mejoraba significativamente la supervivencia global en comparación con el régimen EXTREME: mediana de supervivencia global (SG) de 13 meses frente a 10,7 meses ( $p = 0,0034$ ). La tasa de respuesta (TR) y la supervivencia libre de progresión (SLP) fueron similares entre los dos grupos (TR: 35,6 % y 36,3 %, SLP: 4,9 y 5,1 meses) y los eventos adversos (EA) de grado 3 a 5, del 85,1 % para EXTREME frente al 83,3 % para QT pembrolizumab.

En el mismo ensayo, la monoterapia con pembrolizumab también mejoró la mediana de SG en pacientes que expresaban PD-L1: 14,9 frente a 10,7 meses en el subgrupo con CPS  $\geq 20$  y 12,3 frente a 10,3 meses en el subgrupo con CPS  $\geq 1$ . Como era de esperar, la monoterapia con pembrolizumab fue mejor tolerada que EXTREME (EA de grado 3 a 5 del 54,7 % frente al 83,3 %, respectivamente). Sin embargo, la SLP con la monoterapia con pembrolizumab no fue satisfactoria en comparación con EXTREME: 3,4 frente a 5,0 meses en CPS  $\geq 20$  y 3,2 frente a 5,0 meses en CPS  $\geq 1$ . Del mismo modo, la TR para la monoterapia con pembrolizumab frente a EXTREME fue del 23,3 % frente al 36,1 % y del 19,1 % frente al 34,9 % en los grupos CPS  $\geq 20$  y CPS  $\geq 1$ , respectivamente.

Por otro lado, en una publicación posterior, se observa que, entre aquellos pacientes con un CPS  $< 1$ , pembrolizumab en monoterapia obtiene una SG de 7,9 meses en comparación con 11,3 meses para EXTREME (HR: 1,51; IC 95 %, 0,96-2,37). Aunque este es un grupo de

pacientes pequeño ( $n = 128$ ) y el análisis de subgrupos no se definió prospectivamente, estos resultados parecen indicar que la monoterapia con pembrolizumab no debería usarse para aquellos con un CPS  $< 1$ . Para este mismo grupo, QT-pembro frente a EXTREME, la SG tampoco fue superior (11,3 frente a 10,7 meses; HR: 1,21; IC 95 %, 0,76-1,94).

En el grupo de pacientes con un CPS de 1 a 19 ( $n = 373$ ) pembrolizumab en monoterapia en comparación con EXTREME obtiene una SG no superior, de 10,8 frente a 10,1 meses (HR: 0,86; IC 95 %, 0,66-1,12), y pembro-QT frente a EXTREME, 12,7 frente a 9,9 meses (HR: 0,71; IC 95 %, 0,54-0,94) (21).

Con estos resultados debemos considerar el tratamiento de primera línea con pembrolizumab para aquellos pacientes con CPS  $\geq 1$ , teniendo en cuenta añadir quimioterapia en aquellos casos que, por el volumen de enfermedad o la sintomatología progresiva, requieran de una respuesta de la enfermedad mayor y más rápida. Hay que tener en cuenta también que el beneficio en monoterapia parece restringirse a los pacientes con CPS  $> 20$ , aunque esta afirmación está basada en un análisis de subgrupos que no se preespecificó y puede estar sesgado también por el pequeño número de pacientes que conforma cada subgrupo.

Para aquellos pacientes con CPS  $< 1$  o que por comorbilidad no sean candidatos para recibir tratamiento con inmunoterapia el estándar de tratamiento sigue siendo la combinación de QT con cetuximab. El esquema EXTREME demostró en un estudio de fase III ser superior al esquema clásico de platino-5FU en términos de SG (mediana de 10,1 meses en comparación con 7,4 meses), de SLP (5,6 meses y 3,3 meses con PF) y de TR (36 % frente a 20 %) (22).

En el caso de pacientes que presentaban un CPS  $< 1$  y con contraindicación para el tratamiento con 5-FU (por ejemplo, en caso de deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa [DPD]) y sin contraindicación para recibir cisplatino, una opción válida de tratamiento en primera línea es el esquema TPEX (cisplatino-

docetaxel-cetuximab). El estudio GORTEC 2014-01, que comparaba EXTREME con TPEX, fue negativo, ya que no logró el objetivo primario, que consistía en demostrar la superioridad en términos de SG. Sin embargo, la mediana de la SG de los pacientes en el grupo TPEX fue prolongada (14,5 meses), al igual que lo fue en el brazo control (13,4 meses). Además, el perfil de toxicidad del esquema TPEX fue mejor. Un 81 % de pacientes en el grupo TPEX, en comparación con un 93 % en el grupo EXTREME, presentó acontecimientos adversos de grado 3 o más ( $p < 0,0001$ ) (17).

En el caso de pacientes no candidatos a recibir platino o 5-FU por comorbilidad o por mal PS la mejor alternativa terapéutica es un esquema de quimioterapia basado en la combinación de paclitaxel y cetuximab, que fue evaluado en un ensayo clínico de fase II del Grupo Español de Tratamiento de Tumores de Cabeza y Cuello. Se reportó una tasa de respuesta global del 71 % y de control de la enfermedad del 88 % (23).

Aquellos pacientes que recurren o progresan durante o antes de que pasen 6 meses de un tratamiento basado en cisplatino (enfermedad refractaria a platino) para enfermedad localizada o localmente avanzada, y basándonos en los resultados del ensayo clínico Checkmate-141, el tratamiento con nivolumab sería de elección, independientemente de la expresión de PD-L1 (19).

Los pacientes, cuyo estado general no permita la administración de un tratamiento específico, deberán ser tratados con el mejor tratamiento de apoyo.

## **TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA Y POSTERIORES**

Decidir qué tipo de tratamiento hay que aplicar en segundas líneas y posteriores no resulta fácil. Hay que tener en cuenta el *performance status* del paciente, los tratamientos previos realizados, el beneficio clínico y los efectos secundarios residuales.

EXTREME también puede considerarse como un tratamiento de segunda línea después de la progresión a un anti-PD-1 en pacientes

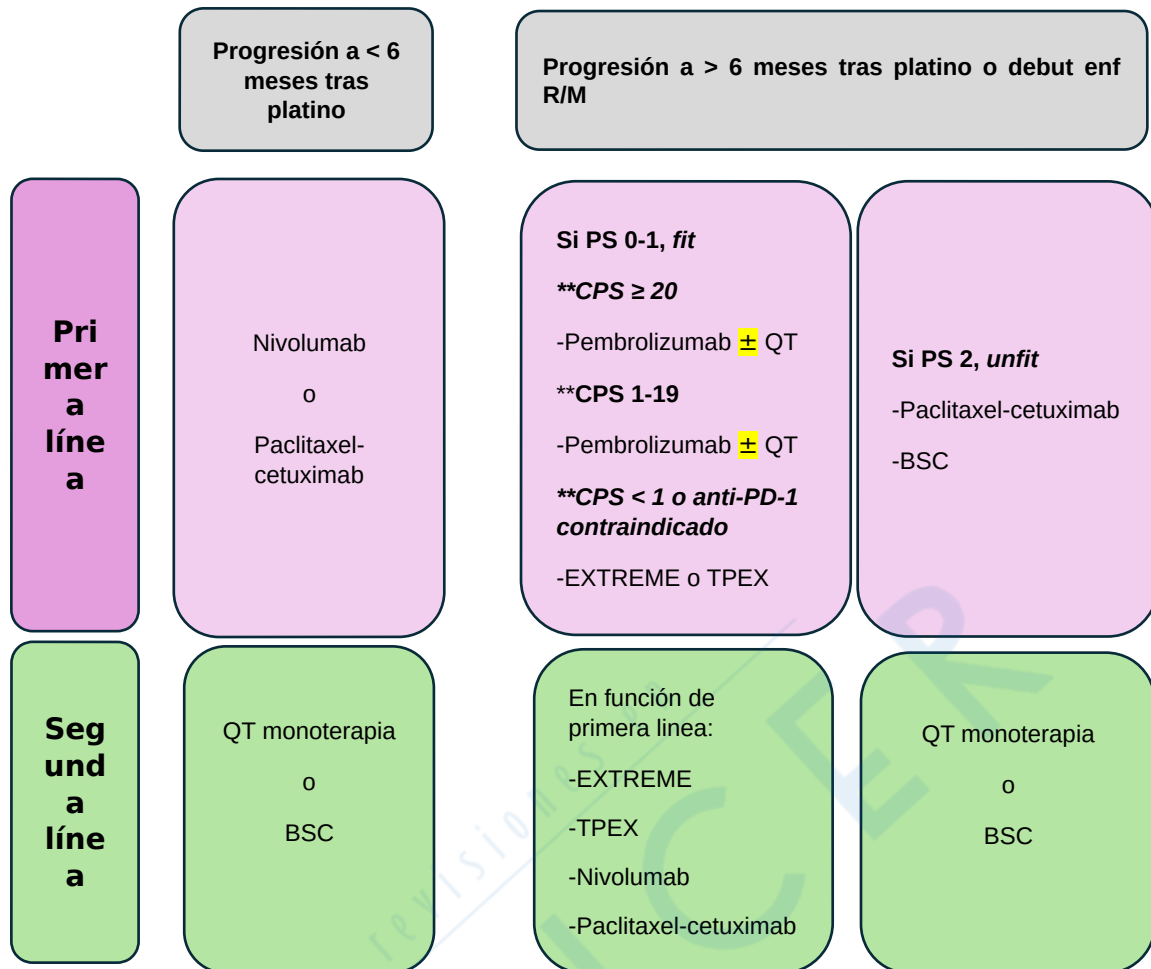
considerados elegibles para la quimioterapia basada en platino. De manera similar, TPEX puede considerarse como una alternativa de tratamiento a EXTREME para algunos pacientes.

Para pacientes que no han recibido anti-PD-1 o que progresan dentro de los 6 meses de la terapia con platino (enfermedad platino-refractaria), se ha demostrado que el nivolumab mejora la SG en comparación con el tratamiento sistémico con un solo agente (cetuximab, docetaxel o metotrexato): 7,5 frente a 5,1 meses (19). En un estudio de diseño muy similar (KEYNOTE-040), el pembrolizumab prolongó la SG en comparación con el estándar a elección del investigador (8,4 frente a 6,9 meses). En la población con una TPS de PD-L1 mayor o igual al 50 %, la mediana de la supervivencia global fue de 11,6 meses con pembrolizumab y de 6,6 meses con el estándar (24). Sin embargo, pembrolizumab no tiene precio reembolso en España para esta indicación. Para algunos pacientes con enfermedad platino-refractaria con necesidades de obtener una respuesta rápida, la combinación de paclitaxel y cetuximab sigue siendo una opción válida de tratamiento (25).

Después de la progresión a la quimioterapia basada en platino y a los anti-PD-1, no existe un estándar de tratamiento establecido. Puede considerarse el uso de taxanos (paclitaxel o docetaxel), capecitabina, gemcitabina y metotrexato. Se trata de aproximaciones terapéuticas que se han evaluado en distintos ensayos clínicos de fase II (26-28).

Otros enfoques terapéuticos para el tratamiento de la enfermedad R/M basados en tratamientos dirigidos, combinaciones de tratamientos de inmunoterapia o terapia celular están actualmente en fase de estudio.

Por último, hay que remarcar que, siempre que sea posible y para cualquier momento de la enfermedad, debe priorizarse la inclusión del paciente en un ensayo clínico.



**Figura 1.** Propuesta de algoritmo de tratamiento. QT: quimioterapia; CPS: *combined positive score*; BSC: mejor tratamiento de apoyo (*best supportive care*). Adaptado de *SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer* (2020).

## LARGOS SUPERVIVIENTES. POSIBLES IMPLICACIONES DE LA SECUENCIA DE TRATAMIENTOS

A pesar de haber demostrado mejoría en términos de supervivencia global al compararse con los tratamientos estándar basados en quimioterapia con o sin cetuximab, ninguno de estos ensayos con anti-PD-1 demuestra beneficios en términos de SLP, y la TR a estos agentes en monoterapia es modesta. Por lo tanto, la mejora en la SG podría estar más relacionada con tratamientos recibidos a la progresión a los anti-PD-1 y podría explicarse parcialmente por una

mayor sensibilidad a la quimioterapia de rescate (SCT, por sus siglas en inglés) tras la progresión a estos agentes.

En otros tumores, como el cáncer de pulmón no microcítico y el cáncer urotelial, varios estudios han demostrado tasas de respuesta elevadas a la SCT después de la progresión a ICI (29,30). En el caso del CECC R/M, algunas series retrospectivas han reportado tasas aumentadas de respuesta a la quimioterapia después del tratamiento con anti-PD-1 en comparación con los datos históricos conocidos (31-33).

En este sentido, se exploró el efecto de la primera línea en la terapia anticancerígena posterior en el estudio KN048. Se observó una PFS2 (definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión tumoral a la terapia de siguiente línea o la muerte por cualquier causa) más prolongada en los pacientes tratados en primera línea con pembrolizumab en monoterapia o con QT-pembro en comparación con los pacientes que habían recibido cetuximab más quimioterapia (34).

Los tratamientos basados en inmunoterapia pueden inducir cambios mediados por el sistema inmunológico en el microambiente tumoral, especialmente en tumores positivos para PD-L1, lo que crea un fenotipo inflamado caracterizado por un aumento en la infiltración por parte de células inmunológicas y, posteriormente, la expresión de puntos de control. Este entorno tumoral inflamado (*hot tumor microenvironment*) se ha asociado con mejores respuestas a la quimioterapia y una mayor susceptibilidad a la citotoxicidad mediada por células inmunológicas. Como resultado, la combinación de los cambios en el microambiente inducidos por la inmunoterapia y el efecto subsecuente de la quimioterapia citotóxica podrían actuar de manera sinérgica y mejorar los resultados terapéuticos, con un mayor efecto en pacientes positivos para PD-L1 (35).

Comprender los patrones de respuesta y los posibles predictores de resultados favorables con la quimioterapia administrada a la progresión a anti-PD-1 podría tener implicaciones significativas para

adaptar la mejor secuencia de tratamiento para pacientes con CECC R/M. Son necesarios más estudios controlados y prospectivos para validar estos datos.

## **ENFERMEDAD OLIGOMETASTÁSICA**

En los últimos años ha habido un creciente interés en el concepto de *ablación local dirigida a metástasis* en el contexto de enfermedades oligometastásicas y oligoprogresivas en distintos subtipos tumorales. Aunque la definición de *enfermedad oligometastásica* está en evolución, actualmente se define con mayor frecuencia como la presencia de una a cinco lesiones metastásicas, representando una etapa intermedia entre la enfermedad locorregional y la enfermedad diseminada con mayor carga metastásica (36).

La enfermedad oligometastásica puede ser sincrónica, lo que significa que se descubre en el momento del diagnóstico del cáncer, o metacrónica, lo que significa que se desarrolla después de que el tumor primario ha sido controlado mediante tratamiento local.

El uso de la ablación local en el cáncer oligometastásico ha ganado recientemente un impulso significativo después de que ensayos clínicos hayan demostrado que un subconjunto de pacientes puede experimentar una mejora en la supervivencia tras la ablación local orientada a las metástasis. En concreto, el ensayo clínico aleatorizado de fase II SABR-COMET incluyó a 99 pacientes con una a cinco metástasis (de los que el 10 % tenía CECC). Los pacientes se asignaron aleatoriamente al estándar de tratamiento sistémico frente a radioterapia ablativa estereotáctica sobre todas las metástasis. Mostraron una mejora significativa en la supervivencia a 5 años con la ablación local (42 % frente al 17 %,  $p = 0,006$ ) (37).

Aunque la National Comprehensive Cancer Network (NCCN, por sus siglas en inglés) y la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés) reconocen la terapia ablativa local (cirugía o radioterapia ablativa estereotáctica) como una opción para pacientes con enfermedad oligometastásica, la evidencia actual que respalda su

papel en la enfermedad oligometastásica en CECC es limitada y los datos provienen de un pequeño número de estudios retrospectivos (Tabla II).

Según datos retrospectivos, los pacientes con un menor número de metástasis, metástasis pulmonares o la presencia de CECC asociado a virus (VPH o virus de Epstein-Barr) tienen un mejor pronóstico y, por lo tanto, pueden beneficiarse más de un enfoque ablativo agresivo. Tang y cols. (38) sugirieron que los pacientes con tres o menos metástasis se benefician más de un tratamiento con intención curativa, mientras que aquellos con más de tres metástasis deberían recibir tratamiento sistémico. Fleming y cols. (39) reportaron una disminución en la supervivencia global con el aumento del número de metástasis, con una mediana de supervivencia de 41,2 meses frente a 17,2 meses frente a 10,8 meses para 1 lesión frente a 2-4 lesiones frente a 5 o más lesiones, respectivamente ( $p = 0,007$ ). Los pacientes con CECC oligometastásico relacionado con el VPH en la orofaringe tienen una mejor supervivencia global y libre de enfermedad en comparación con sus homólogos no asociados al VPH (supervivencia a 2 años: 60 % frente a 25 %,  $p < 0,05$ ) (40).

Adicionalmente, la combinación de la ablación local con terapias sistémicas basadas en inmunoterapia es un área activa de investigación. A nivel celular, la radiación local puede desencadenar la muerte celular inmunogénica, lo que puede promover la inflamación sistémica y la activación inmunomediada de las células dendríticas presentadoras de antígeno, así como de las células T CD4 Th1 y de las células T citotóxicas CD8, y, en última instancia, la inmunidad anticancerígena (41).

En un reciente ensayo clínico de fase II aleatorizado, McBride y cols. (42) compararon la combinación de nivolumab en monoterapia con nivolumab y radioterapia estereotáctica en pacientes con CECC metastásico. No hubo evidencia de un efecto abscopal en este ensayo, con una tasa de respuesta objetiva al nivolumab del 34,5 % en comparación con el 29,0 % para nivolumab más radioterapia



estereotáctica ( $p = 0,86$ ), y sin impacto en la supervivencia libre de progresión, la supervivencia global o la duración de la respuesta. Están en marcha ensayos clínicos que evalúan el tratamiento sistémico en combinación con la radioterapia ablativa estereotáctica para el CECC oligometastásico con el fin de aclarar mejor los beneficios del tratamiento y seleccionar a los pacientes adecuados. En la actualidad, la decisión de ofrecer un tratamiento ablativo dirigido a las metástasis a pacientes con CECC oligometastásico se basa en una selección caso por caso y en discusiones multidisciplinarias en el comité de tumores. Deben tenerse en cuenta factores pronósticos favorables, así como la viabilidad y la seguridad de la ablación local en todos los sitios de la enfermedad, para minimizar la toxicidad innecesaria derivada de dicho tratamiento. Se necesitan ensayos controlados aleatorizados para comprender mejor los verdaderos riesgos y beneficios de los tratamientos locales para el CECC oligometastásico, incorporando los desarrollos recientes en inmunoterapia y la influencia del estatus VPH en el régimen de tratamiento.

**Tabla II.** Estudios retrospectivos que reportan resultados sobre tratamiento de CECC oligometastásico

<b>Autor y año</b>	<b>Tratamiento local</b>	<b>n</b>	<b>Localización M1</b>	<b>Tratamiento concomitante</b>	<b>SG</b>	<b>Control local M1 tratada</b>
<b>Vincent 2021 (43)</b>	80 % EBRT, 15 % cirugía	65	Pulmón (82 %)	Desconocido	45 % a 5 años	55 % con EBRT, 38 % con cirugía

						a
<b>Weissmann 2021 (44)</b>	90 % SABRT, 25 % cirugía	29	Pulmón (58 %)	65 %	Media na de 23 meses	90 % a 1 y 2 años
<b>Franzese 2021 (45)</b>	SABRT	48	Pulmón (59,1 %)	Desconoci do	NA	83,1 % a 1 año, 70,2 % a 2 años
<b>Pasalic 2020 (46)</b>	SABRT	82	Pulmón (100 %)	34 %	74,8 % a 1 año, 61,6 % a 2 años	97,8 % a 1 año, 94,4 % a 2 años
<b>Bates 2019 (47)</b>	SABRT	27	Pulmón (73 %)	No	Media na de 22,8 meses	75 % a 1 año, 57 % a 2 años
<b>Bonomo 2019 (48)</b>	SABRT	27	Pulmón (100 %)	75 %	Media na de 47 meses	75 % a 3 mese s
<b>Oki 2019 (49)</b>	Cirugía	77	Pulmón (100 %)	No	54 % a 5 años	46 % a 5 años
<b>Shiono 2009 (50)</b>	Cirugía	11 4	Pulmón (100 %)	No	26,5 % a 5 años	NA

M1: metástasis; SG: supervivencia global; EBRT: radioterapia externa; SABRT: radioterapia esterotáctica ablativa; NA: no alcanzada. Tabla adaptada de 2022 ASCO Educational Book.

## **APOYO AL PACIENTE CON ENFERMEDAD RECURRENTE/METASTÁSICA**

El CECC puede comprometer estructuras relevantes del tracto aereodigestivo superior, afectando funciones como el habla, la deglución y la respiración, entre otras. El deterioro de estas funciones, así como cambios en la imagen corporal, pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida y en el estado psicosocial de los pacientes. Hay que resaltar el papel crucial de equipos de cuidados paliativos, enfermeras especializadas, nutricionistas, psicooncólogos y trabajadores sociales, entre otros. Por lo tanto, estos profesionales deben integrarse en los equipos multidisciplinarios de tratamiento de estos pacientes (Tabla I).

En lo que a la enfermedad R/M se refiere podemos encontrar además con pacientes que presenten también síntomas relacionados con las secuelas de los tratamientos recibidos previamente (cirugía, quimioterapia o de otros tratamientos sistémicos, radioterapia) y que pueden prolongarse en el tiempo, lo que tiene un impacto notable en la calidad de vida, así como síntomas derivados de la afectación de distintas localizaciones metastásicas.

No debemos perder de vista tampoco que, por su localización, es una enfermedad que presenta riesgo de acontecimientos catastróficos potencialmente mortales (hemorragia u obstrucción de la vía aérea).

Diversos estudios destacan los beneficios derivados de la combinación de la atención oncológica estándar con la atención precoz por parte de servicios de cuidados paliativos. Aquellos pacientes que reciben atención paliativa desde las primeras etapas después del diagnóstico oncológico experimentan una mejor calidad de vida con una carga sintomática reducida, tanto a nivel físico como emocional. Este tipo de atención también contribuye a una mejor

adaptación a la enfermedad, promueve la adherencia al tratamiento, facilita cuidados de fin de vida menos agresivos y mejora la experiencia del cuidador principal (51,52). Esta evidencia ha promovido la derivación precoz a cuidados paliativos en las recomendaciones de diversas sociedades oncológicas (53,54).

Diferentes estudios prospectivos evalúan las necesidades de atención paliativa y de apoyo (con relación a síntomas físicos, emocionales, incertidumbre sobre la evolución de la enfermedad, imagen corporal, etc.) en pacientes con cáncer de cabeza y cuello en curso de tratamiento y el impacto del tratamiento en la calidad de vida, la carga sintomática y el estado anímico (55,56).

Otra piedra angular en el tratamiento de apoyo de los pacientes con CECC R/M es el soporte nutricional. La prevalencia de desnutrición oscila entre el 42 y el 77 % y su origen es multifactorial (localización tumoral, hábitos tóxicos, toxicidad del tratamiento, secuelas de tratamientos previos, factores ambientales, etc.). Tanto la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) como la Sociedad Americana de Nutrición Enteral y Parenteral (ASPEN) recomiendan el cribado nutricional de todos los pacientes oncológicos en el momento basal y de forma precoz. En caso de que el resultado sea negativo es necesario repetir el cribado nutricional regularmente, si es positivo, es necesario realizar una evaluación completa y una intervención nutricional (57,58). El asesoramiento nutricional precoz se ha asociado a un aumento significativo de la supervivencia global, a una mejora de la ingesta, del estado funcional y de la calidad de vida y a una disminución de la toxicidad y de las interrupciones del tratamiento.

Es fundamental también la integración de la oncogeriatría en el equipo multidisciplinar. Como resultado del envejecimiento de la población y del tiempo de exposición a cancerígenos, cada vez es mayor el número de pacientes con tumores de cabeza y cuello de edad avanzada. La heterogeneidad de este grupo poblacional en relación con sus condiciones de salud obliga a que el establecimiento

de una estrategia terapéutica no se base exclusivamente en la edad cronológica, sino que deba individualizarse en función del perfil de fragilidad de cada paciente. El estándar de referencia para clasificar a los pacientes en función de su perfil de fragilidad es la valoración geriátrica integral (VGI), una herramienta multidimensional que evalúa todos aquellos aspectos de la vida del paciente y su entorno que pueden tener impacto en cómo tolera y responde a los tratamientos. La VGI ha demostrado tener un papel predictivo de toxicidad y de pronóstico no cáncer-dependiente. Se utiliza como herramienta de apoyo en la toma de decisiones terapéuticas. La VGI, además de clasificar a los pacientes en función de sus condiciones biológicas y funcionales, incorpora un plan de intervenciones geriátricas orientadas a optimizar u apoyar estas condiciones y realizar un seguimiento durante el tratamiento (Tabla III). Implementar una VGI en la rutina asistencial (espacio, tiempo y especialistas en geriatría) es difícilmente asumible en muchos centros, por lo que existen alternativas que, si bien no sustituyen el beneficio de la VGI, pueden permitir una implementación más universal, como sería el uso de herramientas de cribado de fragilidad que permitan diferenciar a los pacientes en buenas condiciones de salud y candidatos a un manejo habitual de aquellos pacientes que requerirán una valoración geriátrica para determinar su perfil de fragilidad (*Vulnerable Elderly Survey* [VES-13] y el *Geriatric 8* [G8]) (59,60).

En conclusión, es importante realizar un abordaje multidisciplinar precoz, integrado y mantener una buena comunicación entre los equipos interdisciplinarios para detectar situaciones complejas, atender a las necesidades de los pacientes y anticiparse a posibles complicaciones.

**Tabla III.** Valoración geriátrica integral

Dominio	Herramientas
Situación funcional Actividades básicas de la vida diaria (ABVD)  <b>Actividades instrumentales de la vida diaria (AIDL)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Índice de Barthel</li> <li>• Escalera de Lawton-Brody</li> </ul>
Condición física	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Velocidad de la marcha 4 metros</li> <li>— <i>Up and Go Test</i></li> <li>— <i>Short Physical Performance Battery (SPPB)</i></li> </ul>
Comorbilidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Escalera de CIRS-G</li> <li>— Índice de Charlson</li> </ul>
Polimedicación	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Número de medicamentos habituales</li> <li>— Revisión de indicaciones y posibles interacciones</li> </ul>
Situación emocional	<ul style="list-style-type: none"> <li>— <i>MiniGeriatric Depression Scale (Mini-GDS)</i></li> </ul>
Función cognitiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>— <i>Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ) (Pfeiffer's test)</i></li> <li>— Test de Mini-mental</li> <li>— Test del reloj</li> <li>— Mini-Cog</li> </ul>
Síndromes geriátricos	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Caídas de repetición</li> <li>— <i>Delirium</i></li> <li>— Incontinencia no de esfuerzo</li> <li>— Demencia</li> <li>— Fracturas por osteoporosis</li> <li>— Otros</li> </ul>

Situación nutricional	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Pérdida no intencionada de peso</li> <li>— MNA</li> </ul>
Apoyo social	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Identificación de cuidador principal</li> <li>— Escala de valoración social y familiar de Gijón</li> </ul>

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Leeman JE, Li JG, Pei X, et al. Patterns of treatment failure and postrecurrence outcomes among patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma after chemoradiotherapy using modern radiation techniques. *JAMA Oncol* 2017;3(11):1487-94.
2. Muzaffar J, Bari S, Kirtane K, et al. Recent Advances and Future Directions in Clinical Management of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cancers* 2021;13(2):338.
3. Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(11):1462-75.
4. Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 2014; 515:568-71.
5. Huang Z, Zheng S, Ding S, et al. Prognostic role of programmed cell death ligand-1 expression in head and neck cancer treated with programmed cell death protein-1/programmed cell death ligand-1 inhibitors: A meta-analysis based on clinical trials. *J Cancer Res Ther* 2021;17:676-87.
6. Emancipator K, Huang L, Aurora-Garg D, et al. Comparing programmed death ligand 1 scores for predicting pembrolizumab efficacy in head and neck cancer. *Mod Pathol* 2021;34:532-41.

7. Zhang Y, Lin A, Li Y, et al. Age and mutations as predictors of the response to immunotherapy in head and neck squamous cell cancer. *Front Cell Dev Biol* 2020;8:608969.
8. Haddad RI, Seiwert TY, Chow LQM, et al. Influence of tumor mutational burden, inflammatory gene expression profile, and PD-L1 expression on response to pembrolizumab in head and neck squamous cell carcinoma. *J Immunother Cancer* 2022;10:e003026.
9. Yilmaz E, Ismaila N, Bauman JE, et al. Immunotherapy and Biomarker Testing in Recurrent and Metastatic Head and Neck Cancers: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2023;41(5):1132-46.
10. Mena M, Frias-Gómez J, Taberna M, et al. Epidemiology of human papillomavirus-related oropharyngeal cancer in a classically low-burden region of southern Europe. *Sci Rep* 2020;10(1):13219.
11. Menezes FDS, Fernandes GA, Antunes JLF, et al. Global incidence trends in head and neck cancer for HPV-related and -unrelated subsites: A systematic review of population-based studies. *Oral Oncol* 2021;115:105177.
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers, Version 1.2024.
13. Lewis JS, Beadle B, Bishop JA. Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas: Guideline from the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142(5):559-97.
14. Prigge ES, Arbyn M, von Knebel Doeberitz M, et al. Diagnostic accuracy of p16INK4a immunohistochemistry in oropharyngeal squamous cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2017;140(5):1186-98.
15. Taberna M, Mena M, Pavón MA, et al. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Ann Oncol* 2017;28(10):2386-98.
16. Vermorken JB, Psyrri A, Mesía R, et al. Impact of tumor HPV status on outcome in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck receiving chemotherapy with or without cetuximab: retrospective analysis of the phase III EXTREME trial. *Ann Oncol* 2014;25(4):801-7.



17. Guigay J, Aupérin A, Fayette J, et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin frente a platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPExtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(4):463-75.
18. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy vs. cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Lond Engl* 2019;394(10212):1915-28.
19. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral Oncol* 2018;81:45-51.
20. Wang J, Sun H, Zeng Q, et al. HPV-positive status associated with inflamed immune microenvironment and improved response to anti-PD-1 therapy in head and neck squamous cell carcinoma. *Sci Rep* 2019;9:13404.
21. Burtneß B, Rischin D, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma in KEYNOTE-048: subgroup analysis by programmed death ligand-1 combined positive score. *J Clin Oncol* 2022;40(21):2321-32.
22. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359(11):1116-27.
23. Hitt R, Irigoyen A, Cortes-Funes H, et al. Phase II study of the combination of cetuximab and weekly paclitaxel in the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck. *Ann Oncol* 2012;23(4):1016-22.
24. Cohen EEW, Soulieres D, Le Tourneau C, et al. KEYNOTE-040 investigators. Pembrolizumab frente a methotrexate, docetaxel, or

cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;393:156-67.

25. Rubio-Casadevall J, Cirauqui B, Martínez Rufero J, et al. TTCC-2019-02: real-world evidence of first-line cetuximab plus paclitaxel in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Front Oncol* 2023;13:1226939.

26. Grau JJ, Caballero M, Verger E. Weekly paclitaxel for platin-resistant stage IV head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol* 2009;129(11):1294-9.

27. Guardiola E, Peyrade F, Chaigneau L, et al. Results of a randomised phase II study comparing docetaxel with methotrexate in patients with recurrent head and neck cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 2004;40(14):2071-6.

28. Martínez-Trufero J, Isla D, Adansa JC, et al. Phase II study of capecitabine as palliative treatment for patients with recurrent and metastatic squamous head and neck cancer after previous platinum-based treatment. *Br J Cancer* 2010;102(12):1687-91.

29. Szabados B, van Dijk N, Tang YZ, et al. Response Rate to Chemotherapy After Immune Checkpoint Inhibition in Metastatic Urothelial Cancer. *Eur Urol* 2018;73(2):149-52.

30. Park SE, Lee SH, Ahn JS, et al. Increased Response Rates to Salvage Chemotherapy Administered after PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thor Oncol* 2018;13(1).

31. Saleh K, Daste A, Martin N, et al. Response to salvage chemotherapy after progression on immune checkpoint inhibitors in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Cancer* 2019;121.

32. Cabezas-Camarero S, Cabrera-Martín MN, Merino-Menéndez S, et al. Safety and Efficacy of Cetuximab-Based Salvage Chemotherapy After Checkpoint Inhibitors in Head and Neck Cancer. *Oncologist* 2021;26(6):e1028-36.

33. Wakasaki T, Manako T, Yasumatsu R, et al. Effectiveness and safety of weekly paclitaxel and cetuximab as a salvage chemotherapy following immune checkpoint inhibitors for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: A multicenter clinical study. *PLoS One*. 2022;17(7):e0271907.
34. Harrington KJ, Burtneess B, Greil R, et al. Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Updated Results of the Phase III KEYNOTE-048 Study. *J Clin Oncol* 2023;41(4):790-802.
35. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12(4):252-64.
36. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995;13:8-10.
37. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of 4-10 oligometastatic tumors (SABR-COMET-10): study protocol for a randomized phase III trial. *BMC Cancer* 2019;19:816.
38. Tang E, Lahmi L, Meillan N, et al. Treatment strategy for distant synchronous metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Curr Oncol Rep* 2019;21:102.
39. Fleming CW, Ward MC, Woody NM, et al. Identifying an oligometastatic phenotype in HPV-associated oropharyngeal squamous cell cancer: Implications for clinical trial design. *Oral Oncol* 2021;112:105046
40. Wang J, Tian Y, Huang H, et al. The prognosis of HPV-associated metastatic pharyngeal patients by primary and distant site. *Oral Oncol* 2022;125:105675.
41. Filatenkov A, Baker J, Mueller AM, et al. Ablative tumor radiation can change the tumor immune cell microenvironment to induce durable complete remissions. *Clin Cancer Res* 2015;21:3727-39.
42. McBride S, Sherman E, Tsai CJ, et al. Randomized phase II trial of nivolumab with stereotactic body radiotherapy frente a nivolumab

alone in metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2021;39:30-7.

43. Vincent AG, Wang W, Ducic Y, et al. Treatment of oligometastatic disease in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2021;131:E1476-80.

44. Weissman T, Hofler D, Hecht M, et al. Oligometastatic head and neck cancer: which patients benefit from radical local treatment of all tumour sites? *Radiat Oncol* 2021;16:62.

45. Franzese C, Badalamenti M, Teriaca A, et al. Metastasis-directed stereotactic body radiation therapy in the management of oligometastatic head and neck cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2021;147:1307-13.

46. Pasalic D, Betancourt-Cuellar SL, Taku N, et al. Outcomes and toxicities following stereotactic ablative radiotherapy for pulmonary metastases in patients with primary head and neck cancer. *Head Neck* 2020;42:1939-53.

47. Bates JE, De Leo AN, Morris CG, et al. Oligometastatic squamous cell carcinoma of the head and neck treated with stereotactic body ablative radiotherapy: single-institution outcomes. *Head Neck* 2019;41:2309-14.

48. Bonomo P, Greto D, Desideri I, et al. Clinical outcome of stereotactic body radiotherapy for lung-only oligometastatic head and neck squamous cell carcinoma: Is the deferral of systemic therapy a potential goal? *Oral Oncol* 2019;93:1-7.

49. Oki T, Hishida T, Yoshida J, et al. Survival and prognostic factors after pulmonary metastasectomy of head and neck cancer: what are the clinically informative prognostic indicators? *Eur J Cardiothorac Surg* 2019;55:942-7.

50. Shiono S, Kawamura M, Sato T, et al. Pulmonary metastasectomy for pulmonary metastases of head and neck squamous cell carcinomas. *Ann Thorac Surg* 2009; 88:856-60.

51. Vanbutsele G, Pardon K, Van Belle S, et al. Effect of early and systematic integration of palliative care in patients with advanced

cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2018;19(3):394-404.

52. Fulton JJ, LeBlanc TW, Cutson TM, et al. Integrated outpatient palliative care for patients with advanced cancer: A systematic review and meta-analysis. *Palliat Med* 2019;33(2):123-34.

53. Balboni TA, Smith TJ, Ferrell BR, et al. Integration of Palliative Care into Standard Oncology Care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017;35(1):96-112.

54. Jordan K, Aapro M, Kaasa S, et al. European Society for Medical Oncology (ESMO) position paper on supportive and palliative care. *Ann Oncol* 2018;29(1):36-43.

55. Lin C, Kang SY, Donermeyer S, et al. Supportive Care Needs of Patients with Head and Neck Cancer Referred to Palliative Medicine. *Otolaryngol - Head Neck Surg U S* 2020;163(2):356-63.

56. Bauman JR, Panick JR, Galloway TJ, et al. A Pilot Study of a Collaborative Palliative and Oncology Care Intervention for Patients with Head and Neck Cancer. *J Palliat Med* 2021;24(11):1673-81.

57. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr* 2021;40(5):2898-913.

58. August DA, Huhmann MB, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Board of Directors. ASPEN clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009;33(5):472-500.

59. Wildiers H, Heeren P, Puts M. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(24):2595-603.

60. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations†. *Ann Oncol* 2015;26(2):288-300.

